4 32

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 332

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

NOIROT Jean

Ancien Externe d s Hopitaux de Paris

né à Neuilly-Saint-Front (Aisne) le 16 mai 1903

LES SYMDROMES GRANULOMATEUX MALINS

Président: Lœper, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1928

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928 — THÈSE — N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

NOIROT Jean

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

né à Neuilly-Saint-Front (Aisne) le 16 mai 1903

LES SYMDROMES GRANULOMATEUX MALINS

Président: Lœper, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, RUE RACINE, 15

1928

LE DOYEN..... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE
Pathologie médicale	SICARD
Pathologie chirurgicale	LECÈNE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Clinique médicale	CARNOT BEZANÇON ACHARD WIDAL
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET HARTMANN LEJARS
Clinique ophtalmologique	GOSSET
Clinique urologique	TERRIEN LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE BRINDEAU JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique chirurgicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Hydrologie médicale	VILLARD
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
KETTERER	Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRY	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé de cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes aveugles
REY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Témoignage de ma grande reconnaissance.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur LOEPER

Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné dans son service, les conseils qu'il nous a prodigués et l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Au Docteur LEMAIRE

Dont les conseils bienveillants nous ont beaucoup facilité ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur GILBERT, Hôtel-Dieu (*in memoriam*).
M. le Professeur GOSSET, Salpêtrière.
M. le Docteur BERGÉ, Hôpital Broussais (*in memoriam*).
M. le Docteur ALGLAVE, Professeur agrégé, Hôtel-Dieu.
M. le Docteur DEBRÉ, Professeur agrégé, Hôpital des Enfants-Malades.

Externat :

M. le Docteur CHEVASSU, Professeur agrégé, Hôpital Cochin.
M. le Docteur FAROY, Hôpital de la Pitié.
M. le Docteur DE MASSARY, Hôpital Lariboisière.
M. le Professeur LOEPER, Hôpital Tenon.
M. le Docteur METZGER, Professeur agrégé, Hôpital Tenon.

Le titre que nous avons choisi pourra surprendre, l'usage en effet a prévalu de garder la dénomination de maladie de Hodgkin aux différents états pathologiques que nous avons voulu caractériser. Sa mise au point semble actuellement parfaite à la lumière des nombreuses publications parues dans ces dernières années. Pourtant, nombre d'incertitudes persistent, tant au point de vue clinique, étiologique et même anatomique. L'abondance des travaux qu'elle a suscités ne permet pas de lui donner un cadre nosologique précis, et sans doute est-il prématuré de vouloir faire rentrer sous cette appellation tous les cas cliniques étiquetés comme tels.

C'est ce fait que nous voudrions mettre en évidence, et c'est pour éviter une précision discutable que nous nous proposons d'étudier les syndromes granulomateux malins ; si la maladie de Hodgkin compte pour la majorité de ces états, il est à peu près certain qu'il y a place à côté d'elle pour nombre d'affections voisines en apparence, différentes pourtant par de nombreux points cliniques et ne gardant comme trait d'union que leur évolution fatale, et contre lesquelles la thérapeutique se montre habituellement impuissante.

Notre étude sera donc surtout une étude clinique, à la faveur de plusieurs observations recueillies dans le service de notre maître, M. le Professeur Lœper. Nous tenons à le remercier tout particulièrement de l'obligeance avec laquelle il nous a facilité cette étude, des conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer et de l'orientation qu'il a donnée à ce travail.

HISTORIQUE

L'histoire de la maladie de Hodgkin nous permet de suivre ses différentes étapes ; comment elle fut progressivement séparée d'affections en apparence voisines, et enfin les conceptions particulières qu'ont eues sur son étiologie tous ceux qui l'ont étudiée.

Hodgkin le premier, dans un mémoire datant de 1832, a attiré l'attention sur une hypertrophie concomitante des ganglions et de la rate, s'accompagnant de cachexie. Mais, bien que son mérite reste entier, Hodgkin est loin d'avoir décrit une symptomatologie précise de la maladie qui porte actuellement son nom. Ses observations portent sur des cas disparates : lymphadénies aleucémiques et subleucémiques, adénopathies tuberculeuses, sarcomes ganglionnaires — autant qu'on puisse en juger d'après l'histoire de ses malades.

Bennet, en 1845, découvrit la leucocythémie, et Wirchow, quelques années plus tard, montra l'existence d'hypertrophies ganglionnaires s'accompa-

gnant de leucémie, tandis que d'autres allaient avec une formule sanguine sensiblement normale ; il divisa alors les lymphadénies en deux groupes : leucémiques et aleucémiques ; cette distinction capitale demeure encore à l'heure actuelle. Les lymphadénies aleucémiques, il les appellera en 1863 lymphosarcomes ; Cohnheim les désignera sous le terme de pseudo-leucémies.

En 1866, Trousseau fait sur l'adénie une leçon restée célèbre et en trace un tableau clinique auquel il n'y a actuellement que peu de choses à ajouter.

Mais la confusion persiste toujours, car on groupe, sous ce terme d'adénie, des affections très différentes telles que la tuberculose ganglionnaire, la syphilis ganglionnaire, la lymphosarcomatose, la maladie de Hodgkin.

C'est à Bard et à son élève Guillermet que revient le mérite d'avoir démembré cette classe confuse des lymphadénies, et Guillermet, en 1888, dans sa thèse, sépare les lymphadénies infectieuses et les tumeurs primitives et multiples des ganglions lymphatiques.

En 1893, un Allemand, Kundrat, isole la lymphosarcomatose, décrivant ainsi une affection ayant un début local, infiltrant les territoires lymphoïdes voisins et ne s'accompagnant d'aucun état leucémique.

On opposa alors à la lymphosarcomatose de Kundrat des cas de lymphadénie aleucémique, s'en distinguant par leur évolution progressive et leur généralisation.

Pappenheim réunit les deux affections précédentes sous le nom de lymphadénie sarcoïde, terme mal choisi et compliquant plutôt la question.

Sabrazes qui, en 1897, décrit la tuberculose hypertrophique méconnue des ganglions lymphatiques, isole ainsi du groupe des lymphadémies aleucémiques une affection nettement définie quant à son étiologie.

Enfin, en 1898, Paltauf et son élève Sternberg donnent une description histologique précise de l'affection qui nous occupe et décrivent une tuberculose atypique de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque d'une pseudo-leucémie. La maladie de Hodgkin était alors bien isolée quant à ses caractères anatomo-pathologiques, mais en affirmant l'étiologie tuberculeuse, Sternberg s'était trop avancé, et lui-même le reconnaîtra quelques années plus tard, bien que toujours frappé des relations existant entre la tuberculose et la maladie de Hodgkin.

C'est Benda qui, en 1904, proposa l'appellation de lymphogranulomatose maligne. Lui aussi croit à l'origine tuberculeuse, mais en l'absence de bacilles de Koch dans les lésions, il pense qu'elle est plutôt due à des toxines diffusibles. Dès lors, les recherches étiologiques sont l'objet de multiples travaux. En 1910, Fraenkel et Much, décrivant des granulations trouvées dans les lésions, les considèrent comme des bacilles de Koch modifiés, bien que les inoculations aux cobayes restent négatives.

Le Professeur Roque, de Lyon, a également défendu chaudement, en 1910, l'origine tuberculeuse de la plupart de ces hypertrophies ganglionnaires.

L'origine syphilitique est soutenue par Fabian, tandis que d'autres auteurs mettent en cause le streptocoque, le staphylocoque ou d'autres microbes banaux. A l'étranger, deux Américains, Bunting et Yates, isolent un bacille diphtéroïde qu'ils désignent sous le nom de *Coryne bacterium Hodgkini*, et dont l'inoculation reproduirait la maladie chez l'animal ; leurs recherches n'ont pas été confirmées et l'existence du bacille diphtéroïde reste encore toute problématique.

Signalons enfin que plusieurs auteurs américains, Lambright en particulier, ayant observé quelques cas de maladie de Hodgkin où l'affection s'était développée au cours d'une dysenterie amibienne, ont dès lors pensé que certaines atteintes pouvaient être une manifestation de l'amibiase, s'appuyant sur quelques constatations histologiques et sur l'influence favorable du traitement.

Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur ces discussions étiologiques, et nous verrons ce qu'il faut en penser à l'heure actuelle.

Le terme de la maladie de Hodgkin a été consacré par l'usage, bien que plusieurs auteurs aient voulu lui donner une appellation différente ; c'est ainsi que Favre et Colrat proposent celui d'adénie éosinophilique prurigène, et Prieur, dans sa thèse de 1924, celui de maladie de Stenberg. Si cette dernière déno-

mination paraît plus logique, la première est un peu trop schématique, l'éosinophilie et le prurit pouvant faire défaut au cours de toute l'évolution de la maladie.

ETUDE CLINIQUE

Nous rappellerons dans ses grands traits la symptomatologie typique de la maladie de Hodgkin, puis nous étudierons ses formes particulières où le diagnostic peut être hésitant, parfois même impossible, surtout au début de l'affection.

DEBUT

L'augmentation de volume des ganglions est, en général, le premier symptôme apparent. Son début est toujours insidieux, son développement lent ; aussi peut-elle passer longtemps inaperçue ou ne pas inquiéter un malade négligent. Cette adénopathie porte le plus souvent sur la chaîne carotidienne, prédominant d'un côté. On sent à la palpation un ou plusieurs ganglions de consistance ferme, mobile sur les plans profonds et sur la peau, sans empâtement, et chez un individu même bien portant par ailleurs, elle risque le plus souvent d'être prise pour une adénopathie bacillaire banale.

Alors un temps précieux est perdu en essai de thérapeuthique iodée, séances d'héliothérapie, séjour en sanatorium ; ce n'est qu'après l'insuccès prolongé de ces tentatives inutiles que le diagnostic de maladie de Hodgkin s'impose à l'esprit. Rist, dans une discussion à la suite du cas présenté par Menetrier à la Société médicale des Hôpitaux, le 18 janvier 1924, signale que tous les ans il voit dans son service de tuberculeux trois ou quatre cas de maladie de Hodgkin qui lui sont adressés avec le diagnostic d'adénopathie bacillaire.

Plus rarement on assistera à un début portant sur d'autres groupes ganglionnaires, tels que les groupes axillaires ou inguinaux.

L'atteinte des ganglions profonds se traduira par des symptômes les plus variés. Une adénopathie médiastinale se révélera par l'apparition des troubles fonctionnels ou des signes physiques résultant de la compression des bronches, des vaisseaux intra-thoraciques ou même des filets nerveux. Cette adénopathie pourra également passer inaperçue et n'être décelée seulement que par un examen radiologique pratiqué à l'occasion de l'atteinte d'un territoire ganglionnaire différent.

La localisation médiastinale fréquente a été mise sur le compte du thymus par Ewig, qui, ayant retrouvé plusieurs fois des vestiges de cette glande dans la tumeur, en faisait ainsi le point de départ de la lympho-granulomatose. Mais jamais on a signalé d'éléments d'origine thymique tant dans les gan-

glions que dans les foyers viscéraux multiples, et il semble bien que la localisation primitive au thymus survienne au même titre que dans les autres organes.

Le début de la maladie de Hodgkin peut également porter sur les ganglions rétro-péritonéaux. C'est plus rare ; elle se traduira surtout par des manifestations douloureuses et des troubles digestifs, et, pour peu que cette adénopathie soit prononcée, elle sera facilement accessible à la palpation.

L'augmentation de volume des ganglions superficiels et profonds n'est pas le seul symptôme qui puisse marquer le début d'une lymphogranulomatose. On a signalé également la splénomégalie, les manifestations cutanées. C'est très rare, de même les troubles nerveux qui pourraient résulter d'une compression par atteinte osseuse.

La fièvre, qui manque rarement au cours de l'affection, a pu dans certains cas précéder — du moins apparemment — tous les autres symptômes. Là encore, sans autres manifestations associées, elle risque fort d'égarer le diagnostic.

Enfin, deux auteurs roumains, Titu Vasiliu et Ion Goïa, ont assisté à un début précis avec frisson et grande élévation thermique, les frissons pouvant même se répéter quotidiennement et pendant des semaines.

PERIODE D'ETAT

Adénie éosinophilique prurigène. Terme bien commode parce que rappelant immédiatement les gros signes cardinaux dans la maladie dans sa forme typique. En y ajoutant toutefois l'évolution fébrile, qui est presque constante.

Les Adénopathies. — Nous les avons déjà étudiées dans leur forme de début. Les adénopathies superficielles peuvent intéresser tous les groupes ganglionnaires. Les ganglions cervicaux le sont presque constamment : l'atteinte des ganglions axillaires est peut-être moins fréquente. Les ganglions inguinaux, enfin, ne sont le plus souvent gagnés qu'à une période tardive ou peuvent parfois être épargnés, du moins cliniquement. Quant aux autres groupes ganglionnaires, leur intérêt est beaucoup moindre.

Les déformations provoquées sont plus ou moins considérables et rappellent la remarquable description donnée par Trousseau à propos de l'adénie. Un des gros caractères de cette adénopathie est son asymétrie ; la distribution des masses ganglionnaires est très irrégulière. Leur palpation est en général indolore ; elle permet de reconnaître que le plus souvent plusieurs ganglions sont atteints et soudés par une périadénite discrète, mais leur indépendance vis-à-vis de la peau et des plans profonds est la règle.

Leur consistance est toujours ferme, bien diffé-

rente des adénopathies de la leucémie et de la lymphadénie.

Il n'y a aucune tendance à la suppuration intra-ganglionnaire ; cependant, Lorrain et Rendu ont rapporté à la Société Anatomique, en décembre 1923, un cas très typique — cliniquement et histologiquement — de maladie de Hodgkin remarquable par la suppuration d'un ganglion sus-claviculaire. Ils ont trouvé dans le pus de ce ganglion un bâtonnet mobile, ne gardant pas le Gram, se rapprochant du Para A et très pathogène pour le cobaye. Le malade dont Jeanselme et Marchal ont rapporté l'histoire, dans les *Annales de Médecine* de juillet 1926, a présenté également une adénopathie suppurée, mais ces auteurs l'ont attribuée à une infection surajoutée.

Bien souvent, ces adénopathies procèdent par poussées ; nous en reparlerons d'ailleurs en étudiant la courbe fébrile de la maladie.

Les adénopathies profondes ont les mêmes caractères.

Les ganglions médiastinaux peuvent traduire leur atteinte par des signes précoces pouvant marquer, nous l'avons vu, le début de la maladie ; mais, dans d'autres cas, ils peuvent être longtemps indemnes ou, en restant latents, n'être décelés que par un examen radiologique.

Les ganglions rétro-péritonéaux se révéleront souvent à la palpation directe de l'adbomen. D'autres fois, leur augmentation de volume se manifestera aussi par des troubles de compression amenant

des symptômes variés tels que l'ascite, l'ictère, l'œdème par compression des veines, ou enfin des phénomènes douloureux.

La *splénomégalie* est en général modérée ; on n'observe pas ici les énormes rates des formes spléniques de la leucémie lymphoïde ; percutable et même souvent palpable au-dessous du rebord costal, la rate apparaît le plus souvent lisse, beaucoup plus rarement bosselée, traduisant ainsi la présence de nodules sous-capsulaires. La palpation en est indolore.

La *fièvre* est un des symptômes les plus fréquemment observés au cours de la maladie de Hodgkin ; c'est elle qui plaide le plus en faveur de son origine infectieuse.

Depuis longtemps, il est classique de distinguer trois types fébriles, mais aucun n'est caractéristique, et chez le même malade on peut observer successivement des types différents.

Le plus fréquent est la *fièvre ondulante*. Elle rappelle beaucoup la mélitococcie. Procédant par poussées d'une durée de deux à trois semaines environ, elle a une ascension progressive, puis une période d'oscillations autour de 39°, puis enfin une défervescence qui se fait en lysis. Mais bien rarement l'apyrexie est complète, et le plus souvent la température se maintient entre 37 et 38°.

Le point particulièrement intéressant à signaler est la coexistence avec cette poussée fébrile d'une poussée ganglionnaire. A ce moment, on observe en effet une augmentation de volume des ganglions at-

teints tandis que d'autres, jusque-là intacts, peuvent se prendre à leur tour, puis, avec la chute de la température, il se fait une amélioration générale, les ganglions diminuent, mais ne reviennent jamais au volume qu'ils avaient avant la poussée fébrile.

La *fièvre rémittente* à grandes oscillations rappelle la fièvre hectique des tuberculeux et des septicémiques ; elle peut se prolonger plusieurs mois, mais l'état général du malade n'est pas profondément altéré, la cachexie est lente à apparaître et n'atteint que tardivement le degré si frappant que l'on rencontre chez les tuberculeux et les infectés.

La courbe fébrile est aussi beaucoup plus régulière ; les écarts fébriles ne sont en général que de 1 degré 1/2 à 2 degrés entre le soir et le matin.

Pour Colrat, le type inverse s'observerait rarement dans la lymphogranulomatose, alors qu'il est fréquent au cours de la lymphadénie tuberculeuse généralisée.

La *fièvre continue* est plus rare ; survenant comme unique symptôme apparent dans la maladie, elle peut faire égarer le diagnostic en faveur d'une fièvre typhoïde ou d'une typho-bacillose.

Il y aura parfois intérêt, dans les cas évoluant sans fièvre apparente, à prendre la température toutes les trois heures. De cette façon seulement elle pourra montrer quelques petites poussées thermiques traduisant vraisemblablement la décharge de produits toxiques dans l'organisme.

Enfin, pour terminer, signalons que la radiothérapie et le Thorium X ont sur la courbe fébrile une influence manifeste en même temps que sur les ganglions irradiés.

MODIFICATIONS SANGUINES

Elles sont très variables d'un moment à l'autre ; mais un examen même grossier permet d'emblée de distinguer la maladie de Hodgkin de la leucémie lymphoïde, dont la formule sanguine est bien différente.

L'atteinte des *globules rouges* est en général peu marquée. Le plus souvent, on trouve une légère diminution qui peut devenir considérable dans la période terminale ; on observe par contre des cas évoluant jusqu'au bout sans anémie marquée.

L'hémoglobine est abaissée proportionnellement au nombre des globules rouges.

L'atteinte des globules blancs est constante et beaucoup plus nette. Leur nombre est presque toujours augmenté, mais dans une proportion beaucoup moindre que dans la leucémie. Il s'agit ici d'une augmentation modérée évoluant habituellement entre 15 et 30.000, dépassant rarement 25.000.

Cette leucocytose est indépendante des lésions, et en particulier Aubertin et R. Levy ont noté que ses variations n'avaient pas de rapports avec les pous-

sées fébriles et ganglionnaires. Elle croît au fur et à mesure que la maladie évolue et proportionnellement à la diminution des globules rouges.

Formule leucocytaire

Une neutrophilie marquée est presque constante, elle dépasse en général 80 % et le taux des neutrophiles est d'autant plus élevé que la polynucléose est plus forte.

L'éosinophilie est habituelle dans la maladie de Hodgkin ; elle évolue entre 3 et 6 %. Des chiffres beaucoup plus élevés et de l'ordre de 20 à 30 % ont été signalés ; ils sont toutefois exceptionnels. Les éosinophiles sont pour la plupart des éléments adultes à deux noyaux.

Les lymphocytes sont le plus souvent considérablement diminués, et dans leur pourcentage et dans leur chiffre absolu.

On peut observer, mais d'une façon transitoire, la présence de myélocytes neutrophiles. Ils sont toujours en nombre modéré.

En résumé : anémie progressive, leucocytose croissante, polynucléose marquée, éosinophilie nette, telle est le syndrome hématologique typique dans la maladie de Hodgkin.

LE PRURIT ET LES MANIFESTATIONS CUTANEES

Les manifestations cutanées sont d'un grand intérêt clinique et diagnostique. Elles peuvent cependant manquer dans tout le cours de la maladie et, d'après certains auteurs, elles n'existeraient que dans 40 et même 20 % seulement des cas.

Le prurit, lorsqu'il existe, est un des troubles fonctionnels le plus désagréable pour le malade ; il suit en général de près l'apparition des adénopathies externes ; parfois il les précède et c'est dans ce dernier cas, lorsque les ganglions superficiels sont encore peu hypertrophiés, que les malades peuvent se présenter chez le dermatologiste.

Très intense, il est surtout à prédominance nocturne, il est parfois localisé aux régions découvertes, aux mains ou dans d'autres cas aux membres inférieurs ; il ne cède à aucune médication usuelle ; pommades, bains lotions, rien n'empêche le malade de se gratter. Seuls la radiothérapie et le Thorium X peuvent l'arrêter pour un temps.

Favre attache au prurit une grosse importance et le considère comme un symptôme essentiel et des plus fréquents. D'autres auteurs, et notamment Nanta, en nient la fréquence et affirment qu'on le rencontre dans tout le groupe des états lymphadéniques, leucémiques ou non.

Quelle en est la cause ? On a cru à l'origine nerveuse ; Milian et Blum ont constaté dans un cas de maladie de Hodgkin de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. D'autres auteurs ont rapproché le prurit lymphadénique du prurit tabétique. Pour Colrat, son caractère et sa violence ressemblent plutôt à ce qu'on observe pendant l'évolution d'une infection hydatique. Paltauf l'explique par une intoxication due aux matières mises en circulation dans les ganglions altérés.

On n'a pas encore d'idées bien nettes à ce sujet.

Ce prurit peut s'accompagner de lésions cutanées qui en sont les conséquences, telles qu'excoriations, lichenification, chute de poils ; souvent il existe des papules de prurigo. Enfin, on note fréquemment une pigmentation spéciale, semée de zones de dépigmentation, particulièrement autour des cicatrices et de l'ombilic.

On peut observer aussi des exanthèmes urticariens, papuleux, vésiculeux, qui surviennent par poussées localisées ou généralisées. Enfin, peuvent apparaître de petits nodules granulomateux d'un volume variable, enchassés dans le derne et siégeant avec prédilection à la face antéro-externe du thorax. Ces tumeurs sont très polymorphes, parfois ce sont des tumeurs mollasses, indolentes, violacées, rouge brun, à évolution lente. Ces multiples manifestations, qui peuvent se succéder, doivent, par leur polymorphisme, attirer l'attention su les ganglions et l'examen du sang.

Le myosis fongoïde offre des lésions cutanées voisines de celles de la lymphogranulomatose ; mais, dit Nanta, « bien que l'histologie ne permette pas toujours de séparer les deux affections, jamais on a vu une lymphogranulomatose se transformer en mycosis, ni inversement un mycosis se transformer en lymphogranulomatose ».

SYMPTOMES SECONDAIRES

D'autres symptômes accessoires, mais qui peuvent être prédominants, témoignent de l'invasion des différents tissus de l'organisme par le processus granulomateux.

L'atteinte *du foie* est moins fréquente que la localisation splénique. On note souvent une légère hypertrophie de l'organe, qui est ferme à la palpation. Exceptionnellement, cette palpation permet de sentir de gros nodules bosselant sa surface.

La dégénérescence amyloïde a été signalée dans une observation de Crouzon Bertrand et Lemaire, rapportée à la Société Médicale des Hôpitaux, le 20 mars 1927. Il s'agissait d'une femme ayant présenté au cours de la maladie un œdème permanent et mou des malléoles, de la vulve et de la région lombaire, une albuminurie massive atteignant jusqu'à 8 grammes. L'autopsie montra une dégénéres-

cence amyloïde du foie et en particulier celle de la rate, s'opposant à l'intégrité relative des reins.

L'ictère résulte de la compression du choledoque par des masses ganglionnaires hypertrophiées.

L'atteinte du rein est exceptionnelle. L'albuminurie survient parfois au cours des périodes fébriles ; elle est passagère. Elle coïncide avec une poussée d'œdème généralisé, de la diarrhée, une diminution de la quantité des urines, puis tout rentre dans l'ordre. Parfois, au contraire, mais à titre de véritable complication, survient une néphrite ou de la dégénérescence amyloïde, et le malade peut mourir azotémique.

La localisation *pulmonaire* peut donner une symptomatologie de broncho-pneumonie ou de néoplasme, suivant que le poumon est envahi par des nodules disséminés ou par une masse volumineuse.

Une localisation sous-pleurale pourra entraîner la formation d'un épanchement. Nous reparlerons plus en détail de ces atteintes pleuro-pulmonaires à l'étude des formes cliniques.

Les *localisations ostéo-périostiques* nous retiendront plus longtemps ; elles sont d'acquisition récente et ont fait le sujet de la thèse de Kimpel en 1927. Elles peuvent être tantôt latentes, tantôt, au contraire, se manifester par des accidents douloureux ou de compression. Cette atteinte du tissu osseux se fait soit par métastase, la lésion pouvant alors siéger en un point quelconque, soit par continuité,

par propagation de masses ganglionnaires voisines, et c'est la partie superficielle de l'os qui est lésée.

Les os les plus exposés sont les os plats et courts, riches en tissu hématopoïétique, ou ceux que leur position anatomique met en rapport intime avec les organes antérieurement atteints et principalement avec les grosses masses ganglionnaires.

Ces localisations ont toutefois été rarement observées jusqu'ici. Nous rappelons à cette occasion l'histoire très intéressante d'un malade présenté par Louste à la Société Médicale des Hôpitaux le 13 mars 1924. Il s'agissait d'un homme d'une trentaine d'années, atteint d'une maladie de Hodgkin indiscutable, et qui présenta une lésion de la colone vertébrale ayant entraîné avec des modifications locales très particulières du squelette vertébral des phénomènes paralytiques caractéristiques d'une compression médullaire siégeant au niveau des dernières cervicales.

L'idée d'un mal de Pott vint à l'esprit, mais l'évolution ne fut pas en sa faveur, et Louste pensa alors à une métastase néoplasique sur le rachis. Le traitement radiothérapique et l'immobilisation amenèrent une amélioration progressive des phénomènes paraplégiques ; de plus, les radiographies montrèrent une réparation osseuse des lésions vertébrales.

Bien que les auteurs ne concluent pas fermement, ils pensent qu'on puisse envisager ces lésions comme une localisation pure et simple au niveau du tissu osseux de la même infection, qui semble actuellement devoir être mise à la base de la maladie de

Hodgkin. A l'appui de cette opinion, on peut rapprocher une observation citée dans la thèse de Colrat, où des lésions osseuses d'aspect inflammatoire furent trouvées à l'autopsie dans le sternum d'un malade mort de lymphogranulomatose.

Beclère a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux des cas analogues signalés par les médecins radiologiques américains. Une observation de Pfahler et O'Beyle, de Philadelphie, est à rapprocher de celle de Louste. Là encore, l'exploration radiologique, en montrant une disparition du tissu osseux, pouvait faire penser à une lésion tuberculeuse ; mais l'action remarquable du traitement qui amena la guérison après une seule séance de radiothérapie fit écarter immédiatement ce dernier diagnostic.

D'après Beclère, il y a seulement disparition de l'ombre radiographique du squelette et non destruction osseuse, ou si l'on veut il s'agit seulement d'une décalcification de l'os. Il est à prévoir, ajoute-t-il, que ces localisations osseuses apparaîtront plus fréquentes à mesure qu'on les cherchera mieux. Jusqu'ici, les études histologiques font encore défaut.

Des *localisations nerveuses* ont été observées ; elles sont très rares. Colrat en rapporte un cas à l'autopsie duquel il trouva deux noyaux localisés à la pointe du lobe occipital droit et à la tente du cervelet du côté droit, noyaux qui avaient déterminé des crises d'épilepsie jacksonienne qu'il était impossible de rattacher à une autre cause.

Il semble que, le plus souvent, les troubles nerveux observés soient dus à une compression provoquée par une extension du processus granulomateux au tissu ostéo-périostique.

Les surrénales. — Le syndrome d'Addison ne s'observe jamais. La localisation des noyaux granulomateux aux surrénales a été signalée. Y a-t-il un rapport avec les troubles de la pigmentation? Cela paraît fort improbable, car il y a souvent pigmentation sans atteinte de la glande. D'autre part, il faut bien distinguer les nodules surrénaux des localisations péri-surrénaliennes laissant la glande intacte, et qui pourraient expliquer à elles seules la pigmentation par irritation du sympathique.

Troubles digestifs. — Ils sont banaux le plus souvent. Il s'agit en général de crises diarrhéiques survenant au moment des poussées fébriles. On a parfois noté l'apparition d'un syndrôme d'ulcus duodénal (Fabian) et d'ulcus gastrique (Paisseau) cédant à la radiothérapie profonde.

Les follicules lymphoïdes des muqueuses gastro-intestinales paraissent toujours épargnés.

Organes génitaux. — Ils semblent très peu fréquemment touchés. On a cependant signalé des noyaux testiculaires et épididymaires (Claus et Sternberg).

Les *organes des sens* peuvent être atteints par le processus granulomateux. Ziegler a observé la surdité par atteinte de l'oreille moyenne. On peut voir des nodules se développer au niveau des annexes de

l'œil ou dans le fond de l'orbite. On a signalé des troubles de la vision. Rappelons que le syndrôme de Claude-Bernard Horner (enophtalmie, myosis et rétrécissement de la fente palpébrale) peut s'observer par suite de la compression du sympathique par les ganglions médiastinaux.

Le *thymus* est fréquemment intéressé chez les jeunes sujets. Chez les adultes, la localisation primitive se fait souvent dans le tissu cellulaire, reliquat de cette glande qui constitue ainsi le point de départ des tumeurs médiastinales.

EVOLUTION

Elle se fait toujours vers la mort ; mais la durée de la maladie est très variable. Elle est en moyenne de deux à trois ans ; on a signalé des cas exceptionnels d'évolution rapide (deux mois chez le malade de Janselme et Marchal).

Le plus souvent, l'affection se généralise aux différents groupes ganglionnaires et à la rate, mais sans ordre, suivant une marche irrégulière et capricieuse. La maladie, nous l'avons vu, procède par poussées ; des rémissions très longues peuvent s'observer et il est difficile de porter un pronostic sur l'évolution.

Le plus souvent, cette évolution conduit à la mort par cachexie progressive. D'autres fois elle peut être le résultat de compressions nerveuses, enfin on peut

voir une affection intercurrente amener rapidement la mort du malade.

Signalons également que, d'une façon générale, les lymphogranulomatoses avec fièvre sont souvent rebelles au traitement et que, dans certains cas, le traitement peut n'agir que sur un seul symptôme, restant sans action sur les autres et plus particulièrement le prurit.

Des cas de guérison ont été signalés. M. Jacob a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux, le 4 mai 1923, l'histoire d'une malade ayant présenté une volumineuse adénopathie sus-claviculaire, cervicale et sous-maxillaire du côté gauche ; une atteinte moins marquée à droite, en même temps que des troubles fonctionnels résultant d'une propagation médiastinale. Le traitement par la radiothérapie (quatre séances d'une durée totale de 90 minutes) fut très bien supporté, les résultats immédiats ont été excellents. Les ganglions ont disparu, et Jacob se demande si cette guérison apparente sera définitive, se gardant toutefois de l'affirmer.

Un malade de Laignel-Lavastine, atteint d'une maladie de Hodgkin indiscutable, subit huit séances de radiothérapie. A la fin du traitement, il se sentit transformé ; tous les symptômes généraux semblèrent avoir disparu, et les ganglions diminuèrent rapidement de volume. Six mois après, il ne persiste que des ganglions carotidiens petits et durs. La biopsie confirme la guérison en montrant la disparition des polynucléaires, l'abondance des plasmazellen, la

généralisation de la sclérose ; et Laignel-Lavastine se demande si la guérison sera définitive, voulant l'espérer à cause de l'amélioration obtenue.

Il n'en a malheureusement rien été, puisque quelques jours seulement après la présentation du malade, une forte poussée de fièvre avec frisson apparaissait, se maintenant les jours suivants entre 37°5 et 38°5 ; puis les ganglions augmentèrent à nouveau de volume, les douleurs et le prurit réapparurent.

D'après les observations rapportées, il semble qu'actuellement le traitement par la radiothérapie ou par le Thorium X, s'il est actif au début, devient malheureusement à la longue de plus en plus inefficace — analogie avec les leucémies — les hypertrophies ganglionaires devenant en quelque sorte radio-résistantes.

Le pronostic de la maladie reste donc fatal. L'évolution en est seule retardée.

Il en est donc pour la maladie de Hodgkin comme pour les cancers ; l'épreuve du temps peut seule permettre d'en affirmer la guérison définitive. Des rémissions très longues peuvent s'observer, le malade est apparemment guéri, jusqu'au jour où une rechute vient démentir le pronostic favorable qui avait été porté.

FORMES CLINIQUES

Nous venons de décrire la maladie de Hodgkin dans sa forme la plus typique. On la rencontre très rarement avec une symptomatologie aussi complète, et le plus souvent on se trouve en présence de formes très différentes qui empruntent, du fait de la localisation du processus granulomateux, les caractères cliniques les plus variés. Tous les organes où la reviviscence du tissu lymphoïde embryonnaire est possible peuvent être atteints.

FORMES GANGLIONNAIRES

L'hypertrophie ganglionnaire est le symptôme le plus constant et le plus caractéristique. Nous n'insisterons pas à nouveau sur les caractères des adénopathies superficielles qui vont se généraliser par étapes successives. Nous signalerons simplement les cas où la localisation ganglionnaire peut rester pen-

dant très longtemps l'unique symptôme de la maladie. Aubertin et R. Lévy rapportent l'histoire d'un de leurs malades qui avait depuis deux ans une volumineuse masse ganglionnaire cervicale droite et qui, malgré l'absence de traitement, était restée localisée à ce groupe. Seule, la biopsie permit de faire un diagnostic précis de maladie de Hodgkin.

Une telle localisation amène souvent une erreur de diagnostic, l'adénopathie étant mise sur le compte de la tuberculose et le malade soigné comme tel.

Parmi les formes profondes, nous distinguerons, suivant leur localisation : médiastinale ou abdominale.

L'atteinte médiastinale peut marquer le début de la maladie pour se propager ensuite aux autres territoires ganglionnaires superficiels ; elle peut rester longtemps l'unique localisation.

La compression des bronches, des vaisseaux ou des nerfs amènera les troubles fonctionnels les plus variés.

Le malade pourra présenter des douleurs intercostales ou rétro-sternales.

La compression des veines pulmonaires produit l'hydrothorax, celle de la grande azygos un hydrothorax limité à la plèvre droite.

La compression de la trachée se traduit par une dyspnée continue avec cornage inspiratoire, augmentée par les mouvements et les efforts.

La diminution du murmure vésiculaire dans un poumon et l'apparition d'un souffle au niveau du

hile du poumon, entre le bord spinal de l'omoplate et la colonne vertébrale, sera symptomatique de la compression d'une bronche.

L'irritation des nerfs se traduira par des symptômes variés ; celle du pneumogastrique par des crises de suffocation ; celle du récurrent par le spasme glottique ou la paralysie d'une corde vocale ; celle du plexus cardiaque par l'angine de poitrine, des crises de tachycardie, des extrasystoles ; celle du sympathique par le myosis ou l'inégalité pupillaire.

La compression de l'œsophage produit la dysphagie.

Enfin, l'œdème en pèlerine et la cyanose traduiront un trouble dans la circulation de la veine cave supérieure.

La symptomatologie se borne le plus souvent à ces symptômes de compression.

La percussion révèle en même temps une matité perceptible en avant au niveau du manche du sternum.

L'auscultation de la poitrine fait entendre entre les deux omoplates, dans la région du hile du poumon, un souffle surtout expiratoire.

La radioscopie, enfin, est le moyen d'investigation le plus précieux. Elle montre un élargissement de l'ombre projetée normalement par le médiastin sur l'écran. Cette ombre se reconnaît à la forme irrégulière, festonnée, polycyclique de son contour ; elle est remarquable par sa fixité, tandis que l'ombre aor-

tique présente des mouvements rythmiques d'expansion.

La mort est due souvent à l'asphyxie ; elle est quelquefois précédée de tous les symptômes de l'asystolie.

La mort subite survient par syncope.

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic différentiel que posera cette localisation particulière de la lympho-granulomatose. L'anévrysme de l'aorte thoracique, le cancer de l'œsophage, les tumeurs malignes, la péricardite avec épanchement, un goître plongeant, pourront également réaliser le tableau clinique que nous venons de décrire.

Rappelons, pour terminer, que les images radiologiques d'adénopathie hilaire avérée, déjà rares chez l'enfant, sont tout à fait exceptionnelles chez l'adulte, et qu'elles soulèvent toujours chez celui-ci un problème de diagnostic très ardu. Si les foyers ganglionnaires intra-thoraciques de l'enfant sont le plus souvent d'origine tuberculeuse, il n'en est pas de même chez l'adulte, où la tuberculose ne provoque jamais d'adénopathie hilaire pure sans participation pulmonaire. Il faut songer alors à la syphilis, aux lymphosarcomes ou aux formes frustes de la maladie de Hodgkin. Seule, la biopsie d'un ganglion superficiel, s'il en existe, permet de trancher le diagnostic de nature.

La forme rétro-péritonéale simule la fièvre typhoïde par les crises diarrhéiques qu'elle provoque, sa fièvre en plateau. La rate est augmentée de volume

et souvent aussi le foie, qui peut être sensible à la pression. De plus, le malade a quelques douleurs abdominales et un ventre ballonné.

Les troubles dyspeptiques peuvent passer au premier plan. Les douleurs s'exacerbent la nuit, et les malades sont tenus pour des gastropathes tant que les ganglions superficiels n'attirent pas l'attention du médecin.

D'autres fois, le tableau rappelle plutôt celui d'une péritonite tuberculeuse ; le malade tousse un peu, présente à l'auscultation des râles sibilants disséminés ou un foyer plus net de sous-crépitants ; puis à ces symptômes vient se joindre au bout de quelques semaines une ascite traduisant l'irritation péritonéale ou la compression du système porte.

Enfin, l'aspect clinique peut simuler une cirrhose ou une tumeur abdominale de nature indéterminée : l'ascite, l'œdème des membres inférieurs, quelquefois l'ictère par compression des voies biliaires, étant les principaux symptômes observés.

FORMES VISCÉRALES

Les formes pleuro-pulmonaires sont les plus fréquentes. Favre en distingue trois formes :

Forme pleurale pure.

Elle se caractérise par un épanchement en général

séreux et abondant, à distinguer de ceux qui peuvent survenir dans les formes médiastinales. Il est dû à un nodule situé sur la plèvre ou dans les parties sous-pleurales du poumon. Cet épanchement se reproduit en général rapidement.

La toux, la dyspnée et la fièvre peuvent faire rechercher une étiologie tuberculeuse, mais l'inoculation reste négative. La constatation d'adénopathie cervicale ou axillaire aideront à redresser le diagnostic.

Le liquide pleural n'a le plus souvent rien de caractéristique ; cependant, dans un cas de Clément et Cayla, on trouve une grosse proportion d'éosinophiles (22 %), polynucléaires pour la plupart. On a signalé fréquemment la réaction de Rivalta positive et des lymphocytes dans le culot de centrifugation, ce qui aurait pu conduire au diagnostic de pleurésie bacillaire.

Forme broncho-pulmonaire.

Elle se traduit par un ensemble de symptômes qui peuvent faire penser à une atteinte tuberculeuse : toux, dyspnée, expectoration visqueuse, avec, à l'auscultation, un foyer de râles fins. Souvent on observe une fièvre irrégulière qui peut prendre le type hectique. L'état général peut être atteint, mais n'est pas en général en rapport avec les signes pulmonaires. Bien entendu, la recherche des bacilles de Koch reste négative.

A l'autopsie de ces formes, on trouve disséminés dans les poumons des nodules très petits, et si quelques-uns siègent sur la plèvre, un épanchement peut en être la conséquence.

Forme à type de néoplasme pulmonaire.

Elle est plus rare. Matité absolue, abolition complète des vibrations thoraciques, disparition du murmure vésiculaire, tels sont les principaux signes. On peut, de plus, observer une abondante circulation collatérale ; la radio montrera une ombre absolument opaque.

D'autres formes ont été observées. Elles sont beaucoup plus rares.

La *localisation splénique* n'est pas admise par tous les auteurs qui ont attribué à la maladie de Banti ou de Gaucher les quelques cas rapportés.

La rate est augmentée de volume, sans toutefois avoir les proportions d'une rate leucémique.

Ce qu'on observe le plus fréquemment, ce sont des formes à prédominance splénique, la splénomégalie étant le premier symptôme apparent de la maladie et restant longtemps le symptôme dominant.

Nous signalerons également une forme à *prédominance hépatique*, la maladie évoluant sous le tableau clinique d'une cirrhose à gros foie avec ascite et où, seule, l'autopsie et l'examen histologique permettent de faire le diagnostic. Symmers en relate un cas dans *The American Journal of the Medical Sciences*. Il s'agissait d'une femme de 40 ans se plaignant du

développement de son abdomen, qui remontait à trois mois et s'accompagnait de douleurs épigastriques. Le foie arrivait à l'ombilic, la rate n'était pas perçue. La mort survint en peu de jours. A l'autopsie, le foie était énorme, mais avait conservé sa forme ; la surface présentait de nombreux petits nodules blanchâtres, la coupe montrant une transformation scléreuse étendue ; le parenchyme était atrophié et comprimé. Les ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux n'étaient guère augmentés de volume. Les autres étaient indemnes. La rate était de dimensions normales. Histologiquement, les veinules portes plongées au sein de bandes de tissu conjonctif, étaient entourées d'une couronne de lymphocytes où se mêlaient souvent de grandes cellules mononucléées et de cellules géantes plurinucléées (type Sternberg).

Les mêmes aspects histologiques se retrouvaient dans la rate et la médullaire surrénale, autour des veines épaissies.

L'atteinte du thymus est assez souvent observée chez le jeune sujet. Le processus se développe aux dépens de reliquats glandulaires et la tumeur formée peut entraîner des troubles respiratoires accentués. Cette localisation est rarement isolée et les ganglions du médiastin sont rapidement atteints à leur tour.

FORME CUTANÉE

Nous avons déjà étudié précédemment le polymorphisme des lésions cutanées survenant au cours de la maladie de Hodgkin. On ne doit considérer comme lésions spécifiques que celles qui ont une structure histologique semblable à celle que l'on retrouve dans les foyers ganglionnaires. Ce sont des nodules de consistance ferme, non adhérents à la peau. On a, dans quelques très rares cas, observé leur ramollissement.

Les formes cutanées ont été niées, et Colrat pense que ces prétendues localisations dermiques doivent plutôt être rangées dans le cadre du mycosis fongoïde.

FORMES NERVEUSES

Les symptômes nerveux peuvent prendre une grosse importance au cours de la maladie de Hodgkin. Il s'agit le plus souvent, nous l'avons vu, de troubles de compression survenant à la suite d'une localisation du processus granulomateux sur le tissu ostéo-périostique.

Les localisations purement nerveuses paraissent siéger surtout sur les méninges crâniennes ou rachi-

diennes. Nous avons déjà signalé le cas de Colrat, où l'autopsie fit constater la présence de deux nodules sur l'encéphale ; nous n'avons retrouvé aucun cas semblable dans la littérature de la maladie.

La symptomatologie d'une atteinte du système nerveux sera des plus variées ; une localisation crânienne (osseuse, méningée ou encéphalique) pourra provoquer une céphalée persistante, des crises de confusion mentale, des phénomènes léthargiques, des troubles oculaires ; une localisation rachidienne se traduira soit par des phénomènes paraplégiques, soit par des douleurs à type radiculaire.

Pour terminer, nous dirons quelques mots d'*une* FORME A PRÉDOMINANCE FÉBRILE.

Harvier en a rapporté plusieurs cas où la fièvre ondulante est le symptôme dominant.

L'affection débute le plus souvent par un syndrome typhoïde avec fièvre, diarrhée, grosse rate. Ce diagnostic est éliminé par les constatations biologiques. Devant le mauvais état général du malade et quelques signes pulmonaires, la typho-bacillose est suspectée. Puis, la température persistant sous forme de recrudescences fébriles et donnant à la courbe thermique une forme ondulante, fait envisager une fièvre de Malte.

En l'absence d'adénopathies apparentes, on voit combien le diagnostic peut être hésitant, et bien souvent il n'est fait qu'à l'autopsie du malade.

Ces poussées fébriles correspondent vraisembla-

blement à des poussées ganglionnaires profondes inappréciables cliniquement.

Rappelons enfin que les formes fébriles ont souvent une évolution rapide, peu influencée par le traitement, et que leur pronostic est beaucoup plus sombre.

DISCUSSION CLINIQUE

A considérer la multiplicité de ces formes, leur allure souvent monosymptomatique, on ne peut douter que le cadre clinique de la maladie de Hodgkin est beaucoup trop vaste et on a l'impression qu'on à voulu englober sous ce nom des états sans doute voisins, mais dont la caractéristique ne permet pas toujours cette assimilation.

A côté des cas typiques où se trouvent groupés les quatre signes cardinaux : adénopathie, fièvre, éosinophilie, prurit, prennent place de multiples formes cliniques dans lesquelles un ou plusieurs de ces symptômes font défaut. Parfois seule existe l'adénopathie ; des cas évoluent jusqu'au bout sans fièvre et sans prurit. La formule hématologique elle-même, à laquelle nombre d'auteurs se sont rapportés pour affirmer leur diagnostic dans les cas limites, n'est pas constante, l'éosinophilie manque en effet souvent et si l'appellation de Colrat et Favre : adénie éosinophilique prurigène, est excellente dans la vraie maladie de Hodgkin, elle ne saurait convenir à tou-

tes les granulomatoses malignes. Il n'est pas jusqu'aux modalités évolutives où l'on ne puisse trouver des arguments en faveur de la distinction que nous proposons ; certains cas évoluent d'une façon absolument fatale vers la mort sans que la thérapeutique ait une action quelconque ; d'autres sont susceptibles de rémissions, voire même de guérison, et nous allons retrouver des arguments plus valables encore en discutant de l'anatomie pathologique et de l'étiologie de la maladie de Hodgkin.

DISCUSSION ANATOMIQUE

Nous retrouvons les mêmes difficultés pour caractériser la maladie de Hodgkin au point de vue anatomo-pathologique ; si, dans les cas typiques, la présence de cellules de Sternberg et d'une réaction éosinophilique locale dans les tissus lymphoïdes, si l'existence d'une sclérose diffuse extrêmement marquée et la perte de la structure normale des tissus permettent par leur groupement d'affirmer histologiquement la maladie de Hodgkin, il est des cas beaucoup plus complexes où les lésions sont isolées et beaucoup plus difficiles à préciser.

Chacun de ces signes pris isolément a une valeur discutable. De nombreux auteurs considèrent la cellule de Sternberg comme un élément véritablement spécifique. Titu Vasilin s'élevait récemment contre cette opinion : « La cellule de Sternberg, écrit-il, est tellement polymorphe et tellement semblable à toutes les cellules de source mésenchymateuse qu'il paraît bien difficile de la considérer comme un élément extraordinaire. Les propriétés phagocyaitres invo-

quées par certains ne sauraient la distinguer des cellules géantes tuberculeuses ou autres. »

Leur origine est d'ailleurs encore très discutée. Sternberg pense qu'elles naissent aux dépens des cellules endothéliales qui tapissent les sinus lymphatiques, répondant vraisemblablement à un état réactionnel ou dégénératif.

Pour d'autres, elles naîtraient aux dépens des cellules fixes du tissu conjonctif. Colrat a vu certains de ces éléments s'arrondir et se transformer en cellules de Sternberg. Il pense que leur genèse ne se fait pas par division, contrairement à certains auteurs qui ont retrouvé des figures de karyokinèse en nombre plus ou moins considérable ; l'observation de Janselme et Marchal est, à ce point de vue, très démonstrative.

Enfin, Masson et Prieur croient à leur origine plasmocytaire.

Leur valeur spécifique ne nous paraît pas démontrée, et nous avons plutôt tendance à les considérer comme de gros macrophages multinucléés ; elles ne sont que la traduction d'un mode réactionnel particulier du tissu lympho conjonctif.

Comme telle, sa signification ne nous semble pas différente de celle qu'on a coutume d'accorder aux cellules géantes de la tuberculose, des mycoses, ou aux figures giganto-cellulaires qu'on note si fréquemment au voisinage des corps étrangers.

Quant à l'éosinophilie, qu'elle soit sanguine et générale, ou ganglionnaire et locale, elle nous paraît

trop banale pour qu'on en fasse un signe caractéristique. Ne s'observe-t-elle pas couramment dans les diverses parasitoses ? N'en trouve-t-on pas dans les différentes adénites inflammatoires de la scarlatine ou de la diphtérie ? Le lymphosarcome s'en accompagne habituellement, tout comme la syphilis ganglionnaire, et même certains cancers épithéliaux.

On conviendra, enfin, que la sclérose des ganglions ou des follicules de Malpighi ne saurait, quand elle est isolée, avoir une valeur bien grande ; elle ne représente qu'un stade évolutif terminal de multiples lésions locales. Tout au plus, peut-on remarquer la fréquence avec laquelle, au cours des différents processus granulomateux, elle touche non seulement le tissu lymphoïde, mais encore les tuniques artérielles : la périartérite et l'endartérite sont si marquées et parfois si prédominantes qu'on peut se demander si la localisation initiale des lésions ne fait pas à leur niveau, d'où elles s'étendraient ensuite de proche en proche.

DISCUSSION ETIOLOGIQUE

La maladie de Hodgkin est, indiscutablement, la plus fréquente des lymphadénies aleucémiques ; elle survient le plus souvent chez des adultes de vingt à vingt-cinq ans, mais elle peut se rencontrer chez des vieillards et dans les premières années de la vie. Les cas familiaux constituent une rareté.

Les conditions favorisantes : mauvaise hygiène, infections antérieures, sont mal déterminées ; on a cherché à mettre en cause les affections chroniques des voies respiratoires supérieures (nez, bouche, gorge, oreille), qui seraient la porte d'entrée d'un virus éventuel ; ceci expliquerait la prédominance de l'adénopathie cervicale qui apparaît souvent comme symptôme initial, bien que Symmers, de Philadelphie, se soit élevé contre cette notion classique. Ayant constaté plusieurs cas où le début de la maladie porta sur les ganglions thoraciques ou abdominaux pour se propager ensuite aux groupes axillaires et inguinaux, il en déduisit que l'agent pathogène pénètre par les muqueuses et probablement par les muqueuses digestives seulement.

Nous donnons ces opinions pour ce qu'elles valent, sans leur attacher d'importance. Il nous paraît difficile de savoir avec précision où la maladie a débuté ; la lésion initiale peut en effet rester longtemps latente et ne se révéler qu'à une période avancée de la maladie.

L'allure infectieuse de la lymphogranulomatose devait inciter à lui rechercher une étiologie microbienne, et deux affections chroniques qui se rencontrent assez fréquemment dans les antécédents des malades ont été d'abord incriminées : la tuberculose et la syphilis.

Voyons ce qu'il faut en penser :

La Syphilis.

Peu d'arguments viennent à l'appui d'une étiologie syphilitique. Elle se base surtout sur les constatations d'une réaction de Wassermann positive au cours de l'évolution de la maladie ; mais ce n'est pas suffisant. Janselme et Marchal ont relaté dans les annales de médecine de juillet 1926 l'observation d'un malade ayant eu, au cours de son affection, un Wassermann oscillant et ils concluaient : « Les oscillations de la réaction de Bordet-Wassermann ainsi que l'absence de tout stigmate clinique et anatomique nous ont suggéré l'hypothèse qu'il s'agissait de réactions humorales liées à la granulomatose maligne plutôt qu'à une syphilis ne fournissant pas sa preuve par ailleurs. »

L'étiologie syphilitique avait été admise par Benda et Fabian. Ayant été rendue responsable de tant d'af-

fections différentes, il est naturel que nous la retrouvions invoquée à l'origine d'une maladie dont on discute encore la nature.

La syphilis peut donner des adénopathies multiples atteignant les différents groupes périphériques et parfois même les ganglions médiastinaux et péritonéaux, la rate peut même être augmentée de volume. Mais les lésions histologiques sont très différentes de celles qu'on observe dans la maladie de Hodgkin. Les grandes cellules rencontrées dans la syphilis sont du type Langhans. Enfin, l'influence du traitement amène une grosse amélioration alors qu'il est à peu près nul ou passager au cours de la lymphogranulomatose. Son résultat peut d'ailleurs être un argument en faveur de l'une ou de l'autre des affections dans les cas où le diagnostic est difficile.

L'origine tuberculeuse.

Elle a été beaucoup plus fréquemment invoquée. Rappelons que Sternberg, en 1898, intitula son mémoire *Sur une tuberculose particulière du système lymphatique évoluant sous le masque d'une pseudo-leucémie*, et il s'appuyait sur la fréquence des inoculations positives, sur la constatation d'une atteinte tuberculeuse d'un ou de plusieurs organes ou même de bacilles de Koch dans les ganglions.

Cependant, quelques années plus tard, Westphal, Dutrich en Allemagne, Andrews en Angleterre, ne pouvaient admettre que la maladie de Hodgkin représentât une forme spéciale de tuberculose, et ils étaient d'avis que le bacille de Koch n'était qu'un agent

d'infection secondaire ; d'autres auteurs n'avaient-ils déjà pas montré qu'on le trouve souvent dans les ganglions trachéobronchiques des sujets ayant succombé à une mort violente ou à une affection autre que la tuberculose ?

Parker Weber ajoutait que le tissu lymphogranulomateux offre des conditions favorables au développement du bacille, expliquant ainsi les lésions trouvées à l'autopsie et la poussée de tuberculose miliaire qui termine habituellement la maladie de Hodgkin chez les enfants. D'autre part, Quincke a montré que le développement de la tuberculose amène souvent la régression du processus granulomateux dans les ganglions atteints par la bacillose.

Si les deux lésions coexistent chez le même malade, il paraît souvent bien difficile de savoir si le sujet a commencé par être tuberculeux ou s'il l'est devenu sous l'influence de la maladie.

Colrat, sur les treize observations qu'il rapporte, avait deux malades seulement ayant un antécédent tuberculeux, l'un ayant présenté une hémoptysie, l'autre une péritonite bacillaire. De nombreux auteurs montrèrent d'ailleurs que si la coexistence des deux lésions peut se rencontrer, elle ne permet, en aucun cas, de conclure à une identité d'origine. Il semble que la maladie de Hodgkin crée un terrain favorable au développement de la tuberculose, mais on doit être réservé en ce qui concerne les conséquences de la coexistence des lésions tuberculeuses,

soit dans les ganglions lympho-granulomateux, soit dans d'autres viscères.

Histologiquement, les lésions sont d'ailleurs très dissemblables ; dans la maladie de Hodgkin, elles sont diffuses, elles sont en foyer dans la tuberculose ; les cellules de Sternberg sont très différentes des cellules de Langhans. Dans les premières, le noyau est relativement clair ; si la cellule est multinucléée, ils restent toujours dans la même position centrale ; les noyaux de la seconde sont, au contraire, groupés en anneau ou en fer à cheval à la périphérie de l'élément. Enfin, rappelons que la cellule de Langhans n'est pas caractéristique de la tuberculose et qu'on la retrouve dans bien d'autres cas.

Deux auteurs roumains, Titu Vasiliu et Ion Goïa, ont à nouveau repris cette question de l'étiologie tuberculeuse et ont exposé récemment le résultat de leurs travaux. En 1920, Titu Vasiliu a commencé ses inoculations aux cobayes ; les cobayes inoculés avaient présenté dans tous les organes des lésions nodulaires constituées histologiquement par une zone nécrotique centrale entourée d'une couronne lymphocytaire ; mais il n'a pas pu déceler de bacilles de Koch et a résumé ses conclusions en disant simplement qu'il s'agit d'une affection voisine de la tuberculose.

Fraenkel et plusieurs expérimentateurs ont pu reproduire la tuberculose expérimentale du cobaye en partant de cas de lymphogranulomatose pure,

sans lésions de tuberculose, sans bacilles acido-résistants dans les tissus.

D'autres auteurs ont au contraire obtenu des résultats négatifs, insistant de plus sur l'absence de tout antécédent tuberculeux chez leurs malades — d'où les conclusions opposées qui en découlent.

De même, l'interprétation de lésions histologiques varie suivant les uns et les autres. Si les lésions peuvent coexister, on n'a toutefois pas constaté la présence de bacilles de Koch typiques au milieu du tissu granulomateux ; mais l'absence de bacille tuberculeux a-t-elle une valeur aussi considérable qu'on pourrait le croire ?

Nous rapprocherons de ces constatations l'opinion de deux auteurs allemands, Fraenkel et Much, qui avancèrent l'hypothèse d'une tuberculose atypique ; ils décelèrent dans les ganglions des éléments granuleux qu'ils considèrent comme un virus tuberculeux modifié ; ces bactéries d'aspect granuleux, se colorant par le Gram renforcé, sont décolorés sous l'influence des acides forts, mais l'absence d'études expérimentales (cultures et inoculations) ne permet pas de se prononcer sur la valeur de ces micro-organismes.

Enfin, signalons pour mémoire que certains auteurs — tel Benda en 1904 — admirent que les lésions pouvaient être l'effet de toxines diffusibles élaborées à distance par le bacille de Koch. D'autres mirent en cause un bacille atténué.

Peut-être la question prend-elle un regain d'intérêt

avec la connaissance des formes filtrantes du bacille. Arloing et Dufour n'ont-ils pas rapporté qu'un filtrat de lésions tuberculeuses ne contenant plus de bactéries visibles, inoculé au cobaye, donne un résultat positif.

La question n'est pas aussi simple qu'on pourrait le croire. Bucco, de Naples, a rapporté récemment un cas curieux d'une lympho-adénopathie ayant présenté les caractères cliniques et hématologiques de la maladie de Hodgkin, tandis que l'étude histologique montrait la structure d'un granulome tuberculeux avec nécrose caséeuse associé à un plasmone d'origine tréponémique, expression d'une syphilis héréditaire ou acquise.

L'auteur insiste sur le fait que l'examen clinique conduisait au diagnostic de maladie de Hodgkin : seul l'examen histologique permit de reconnaître l'étiologie réelle de l'affection.

Telle est la question, à l'heure actuelle, en ce qui concerne l'étiologie tuberculeuse ; malgré toutes les recherches et tous les arguments, on ne peut formellement conclure en un sens plutôt qu'en un autre.

L'hypothèse d'un *virus spécifique* devait alors être invoquée. Deux auteurs américains, Buntig et Yates, en 1914, ont décrit, dans les ganglions de la maladie de Hodgkin, un bacille diphtéroïde qu'ils ont pu cultiver en partant de tissus lymphogranulomateux. Ils soutiennent que l'inoculation de ce germe au singe reproduit une affection lymphadénique à marche aiguë et mortelle. Ces recherches n'ont malheu-

reusement pas été confirmées, et on a été jusqu'à nier l'existence même de ce bacille. En tout cas, il n'est plus question de faire jouer à ce micro-organisme un rôle supérieur à celui d'un agent d'infection secondaire.

Rappelons enfin que le streptocoque, le staphylocoque, l'entamoeba dysenteria ont été également mis en cause sans preuves convaincantes.

La *nature infectieuse* de la maladie de Hodgkin ne paraît cependant faire aucun doute. Ménétrier et Mme Bertrand-Fontaine, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux sur un cas de lymphogranulomatose maligne à début pleural, s'exprimaient ainsi, à propos des lésions trouvées à l'autopsie : « Le polymorphisme cellulaire que l'on retrouve dans toutes les lésions de la maladie de Hodgkin relève de la même cause. Il ne s'agit pas de métastase par prolifération d'éléments néoplasiques émigrés de la tumeur primitive, mais d'un foyer identique au foyer primitif. Dans tous les foyers granulomateux, les tissus envahis constituent par la réaction de leurs éléments propres des nodules absolument comparables à la tumeur primitive. »

Ménétrier rejette formellement l'hypothèse de la nature néoplasique de l'affection, et pour lui il s'agit d'une tumeur réactionnelle présentant des analogies avec les autres granulomes, mais assez spéciales cependant pour ne pas être confondue avec eux.

L'origine infectieuse peut également s'expliquer par la fréquence de l'atteinte ganglionnaire comme

stade initial. Mais la multiplicité des foyers viscéraux prouve qu'en tout point de l'organisme atteint par l'agent pathogène, une réaction peut produire un foyer granulomateux identique aux foyers ganglionnaires, et ne permettent pas de continuer à ranger cette maladie dans le cadre des lymphadénies, puisque le tissu lymphatique n'est pas le seul atteint ; c'est pourquoi on a proposé de substituer au terme de lymphogranulomatose, préjugeant de la nature ganglionnaire de l'affection, celui plus vaste de granulomatose maligne.

L'envahissement de proche en proche ne paraît pas assimilable au phénomène de la métastase néoplasique, mais il s'agit vraisemblablement d'un processus d'extension de l'infection.

Nous ne terminerons pas cette discussion sans passer en revue les arguments de ceux qui font de la lymphogranulomatose une affection de nature néoplasique. Certes, si l'allure générale de la maladie avec ses poussées fébriles est un gros argument en faveur de l'étiologie infectieuse, le début local des lésions, leur extension progressive et surtout les examens histologiques des organes atteints ont incité certains auteurs à faire rentrer la lymphogranulomatose dans le cadre des néoplasmes.

Le polymorphisme des lésions histologiques rend très difficile l'interprétation des coupes. De nombreux auteurs, ne considérant pas comme des arguments suffisants les monstruosités morphologiques et les anomalies tinctoriales, usent du terme de pseudo-

cancer. Marchal, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, est plus affirmatif. « La fréquence des néo-vaisseaux embryonnaires, dit-il, et la dissémination des cellules de Sternberg par les voies sanguines et lymphatiques, sont deux arguments qui nous orientent de plus en plus vers la participation d'un processus tumoral, véritablement cancéreux. Les embolies sanguines ne comportent pas uniquement des cellules de Sternberg, mais celles-ci se trouvent en gros amas, sans autre juxtaposition cellulaire, dans certains sinus lymphatiques sous-capsulaires qui en paraissent littéralement injectés. Nous pensons que seules peuvent compter les cellules de Sternberg dans les cas de dissémination métastatique, et nous considérons aussi certaines de ces cellules comme les véritables éléments tumoraux. ».

Gastinet, Reilly et Potez ont voulu voir dans la maladie de Hodgkin une affection tout à fait particulière qui serait un trait d'union entre un processus infectieux inconnu et un facteur néoplasique — conciliant ainsi deux hypothèses opposées.

Janselme et Marchal, à propos d'un cas de maladie de Hodgkin à évolution rapide, concluaient ainsi : « A notre sens, la maladie de Hodgkin comporte nécessairement une part de processus néoplastique lié à une infection qui lui imprime des caractères particuliers. »

L'observation qu'ils rapportaient était en effet un exemple typique de l'intrication possible des deux processus : l'un infectieux, l'autre néoplasique.

L'allure constamment aigue, fébrile, de cette affection mortelle en deux mois, et la richesse du tissu granulomateux dans le ganglion de la biopsie, plaidaient en faveur de l'inflammation, tandis que les pièces histologiques fournissaient la preuve d'un processus malin : abondance des cellules de Sternberg et surtout les figures de karyokinese en nombre considérable.

Cette hypothèse très séduisante donnerait à la maladie de Hodgkin un intérêt considérable, posant ainsi un des problèmes les plus passionnants de la pathologie générale : celui du rôle possible d'un virus dans le déterminisme de certaines tumeurs malignes.

CONCLUSIONS RELATIVES A LA DISCUSSION ETIOLOGIQUE

On voit qu'en l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de conclure fermement en ce qui concerne l'étiologie de la maladie de Hodgkin. Nous avons rapporté aussi complètement que possible, dans ce bref travail, les arguments invoqués par ceux qui ont travaillé cette question ; peu d'auteurs sont arrivés à des conclusions formelles ; mais la grande majorité, par les faits qu'ils rapportent, les résultats de leurs recherches expérimentales mettent à l'origine de la maladie un germe infectieux connu ou inconnu, ce dernier étant véritablement spécifique.

Toutefois, la maladie est cliniquement bien définie, une symptomatologie précise en a été donnée, et dans ses innombrables formes cliniques un diagnostic est souvent possible par nos procédés d'investigation actuels. Mais l'étude d'une maladie n'est complète que si l'étiologie est elle-même bien connue, confirmée par des études expérimentales ; nous

voyons que la lymphogranulomatose ne repose à sa base que sur des hypothèses, aucune ne s'imposant encore à l'heure actuelle.

L'hypothèse d'un néoplasme ne nous paraît pas probable, bien que la maladie de Hodgin en présente les caractères malins ; toutefois pourrions-nous y voir, selon l'expression de Marchal, une part de processus néoplasique liée à une infection qui lui imprime des caractères particuliers.

L'origine infectieuse, par contre, s'impose plus à l'esprit, et une conclusion pourrait concilier tous ceux qui ont mis en cause les germes les plus divers.

Dans le groupe des granulomatoses malignes, une part importante revient à la maldie de Hodgkin : bien individualisée par ses particularités cliniques, évolutives et anatomiques, elle serait due à un agent microbien spécifique, probablement un virus filtrant. Son évolution est fatale, le traitement n'ayant sur elle qu'une action passagère et n'étant susceptible que de donner des rémissions plus ou moins longues.

Mais nous croyons qu'on a tort de vouloir y faire rentrer tous les syndromes granulomateux qui ne lui ressemblent que d'assez loin. Temporairement, nous préférons garder pour eux un cadre d'attente et leur reconnaître comme étiologie des causes infectieuses inconnues ou connues, telles que la tuberculose ou la syphilis. Leurs lésions anatomiques ne présentent que partiellement les caractéristiques de la maladie de Hodgkin vraie : leur allure clinique est différente,

leur évolution n'est pas fatalement mortelle ; toutefois, nous reconnaissons que la question ne pourra être définitivement tranchée que lorsque sera découvert l'agent causal de la maladie de Hodgkin.

OBSERVATIONS

recueillies dans le service du Professeur Loeper

OBSERVATION I

M. R..., âgé de 62 ans, entre salle Lorain, le 18 mars 1927, pour un prurit intense et généralisé.

Sa maladie semble avoir débuté en octobre 1926 par une sciatique bilatérale prédominant à gauche qui dura six semaines.

Le prurit qui existait déjà, mais très léger, s'est surtout accentué après la sciatique, au début de décembre 1926.

Le malade est obligé de se gratter jour et nuit, ce qui lui ôte tout sommeil. Souvent il présente des accès de sueurs venant immédiatement après le maximum de prurit.

Mais, depuis deux ans déjà, il avait noté la présence de petits ganglions dans l'aisselle droite et dans le creux sus-claviculaire gauche en même temps qu'il commençait à maigrir. Depuis un an il a remarqué que ses téguments se pigmentaient.

Notons, enfin, qu'il a eu à plusieurs reprises de l'œdème des bourses.

On note dans ses antécédents une grippe en 1893, il n'a jamais eu d'autre maladie.

Son père est mort, à 72 ans, d'une affection indéterminée et sa mère, à 63 ans, d'une broncho-pneumonie.

Sa femme est en bonne santé ; son fils, que nous avons eu l'occasion d'examiner, présente une adénopathie généralisée.

Examen du malade à son entrée.

On est frappé par une pigmentation brunâtre non seulement marquée sur la figure et les mains, mais sur tout le tronc et les membres.

Par endroit, cette pigmentation est disposée en traînées. Ailleurs, elle est uniforme mais parsemée de petites taches blanchâtres.

On note une dépigmentation de l'ombilic et des arcades sourcilières et, sur tout le corps, de petites excoriations consécutives au grattage.

De plus, on remarque la rareté des poils, tant sur le corps (pubis, aisselles) qu'au niveau des sourcils. Cette chute des poils aurait débuté au mois de décembre 1926.

On trouve enfin une adénopathie généralisée formée de ganglions mobiles et indolents, de volume variable et de consistance ferme.

Il en existe très peu au niveau du cou, mais surtout dans la région sus-claviculaire et particulièrement à gauche. Dans les aisselles on les trouve surtout du côté droit, il y en a enfin dans les plis de l'aine, à droite et à gauche, mais ils existeraient depuis l'enfance.

Le foie est légèrement hypertrophié, dépassant d'un

travers de doigt environ le rebord costal.

La rate est percutable.

Au niveau des poumons on note une submatité de la base droite, quelques râles sous-crépitants aux deux bases, de la pectoriloquie aphone au niveau des deux premières vertèbres dorsales.

Le cœur est normal.

La température est à 39° à son entrée le 18 mars.

Enfin l'examen des urines décèle des traces d'albumine.

Plusieurs examens complémentaires sont pratiqués dans les jours qui suivent son entrée à l'hôpital.

Le Wassermann dans le sang est négatif, de même la recherche de bacille de Koch dans les crachats.

La radioscopie permet de constater une ombre médiastinale élargie, à contour polycyclique témoignant de l'atteinte ganglionnaire profonde.

Un ganglion de l'aisselle droite est enlevé le 19 mars pour examen anatomo-pathologique.

Enfin, plusieurs numérations globulaires ont donné les résultats suivants :

Le 19 mars :

Globules rouges	4.010.000
Globules blancs	10.000
Polynucléaires neutrophiles.	81
Grands mononucléaires ...	9
Moyens mononucléaires ...	4
Lymphocytes	4
Eosinophiles	2

Le 21 mars :

Globules blancs	3.580.000
Globules blancs	12.000

Le 24 mars :

Globules rouges	3.490.000
Globules blancs	15.500
Polynucléaires neutrophiles.	81
Grands mononucléaires ...	12
Moyens mononucléaires ...	3
Lymphocytes	2
Eosinophiles	2

Le 13 avril :

Globules rouges	2.950.000
Globules blancs	7.000

Evolution.

La température prend un type oscillant, présentant des écarts journaliers de deux degrés environ. Elle redevient normale le 31 mars après cinq injections de mésothorium.

Entre temps, le 21 mars, apparaît de l'œdème des bourses et, le lendemain, de l'œdème du membre supérieur droit.

L'albuminurie, dosée tous les jours au tube d'Essbach, oscille entre 0,30 et 0,50.

L'élimination du bleu de méthylène se fait en dix-neuf heures, durée qui est sensiblement normale.

Durant trois jours — 30 et 31 mars, 1er avril — la température a été prise toutes les trois heures, les urines étant recueillies au même moment. Elle a permis les constatations suivantes :

Oscillations thermiques allant jusqu'à 38°2 — que la prise habituelle de la température, matin et soir, auraient laissé passer inaperçues.

Démangeaisons surtout marquées et albuminurie allant jusqu'à trois grammes, coexistant avec ces poussées thermiques ; l'abcès fébrile est terminé par une abondante décharge d'urines claires.

Le 4 avril, le malade a plusieurs crises de dyspnée dans la nuit. Cette dyspnée s'installe d'une façon permanente à partir du 12 avril en même temps qu'apparaissent de nombreux furoncles.

L'état général s'aggrave progressivement les jours suivants. La dyspnée est de plus en plus marquée.

Le 18 avril, on trouve des signes d'épanchement pleural de la base droite, que la ponction confirme en ramenant un liquide séro-fibrineux.

Le malade meurt le 30 avril. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Biopsie (ganglions de l'aisselle droite).

Il existe une sclérose à la fois péri et intra-ganglionnaire. On ne trouve plus de centres germinatifs.

La nappe lymphoïde est entièrement uniforme.

De nombreux éosinophiles sont disséminés dans le ganglion, tous pour la plupart mononuclées.

On trouve enfin d'assez nombreuses cellules de Sternberg, dont plusieurs plurinuclées.

Sur le Van Gieson la sclérose est extrêmement nette au pourtour du ganglion ; elle envoie quelques travées denses dans l'intérieur du parenchyme ; à ce niveau elle

est plus volontiers systématisée autour des vaisseaux qui sont presque tous altérés et présentent des lésions d'endartérite.

*
* *

Cette observation est celle d'une maladie de Hodgkin typique. Les quatre signes cliniques cardinaux sont présents : adénopathies et splénomégalie, fièvre, prurit et éosinophilie sanguine très légère il est vrai. L'examen histologique d'un ganglion confirme le diagnostic en montrant une sclérose marquée, un bouleversement de la structure normale du ganglion, une éosinophilie très nette et la présence de cellules de Sternberg.

OBSERVATION II

Mme M..., âgée de 40 ans, entre dans le service le 13 juin 1927 pour toux et crises d'étouffement survenant sur un fond de dyspnée continue.

Le début clinique s'est fait en février 1926 par un toux quinteuse, des crises de suffocation, de la tachycardie. Une radiographie pratiquée à cette époque montre dans la région médiastinale supérieure au niveau de la crosse aortique, à droite et à gauche, deux masses bien circonscristes du volume d'une noix environ et faisant saillie en regard du quatrième espace intercostal. On pense à une ectasie aortique et la malade est adressée au docteur Donzelot qui réfute ce diagnostic.

Dans l'hypothèse d'une tumeur maligne du médiastin, un traitement radiothérapique comportant plusieurs séances, étalé sur douze jours, est alors institué. Ses résultats sont excellents, les troubles fonctionnels disparaissent et une nouvelle radiographie montre une diminution marquée des deux masses intra-thoraciques.

La malade reste améliorée pendant six mois.

En octobre 1926 réapparaissent les signes fonctionnels — toux, dyspnée — et la radio montre à nouveau une légère voussure à droite et à gauche de la crosse aortique. Nouveau traitement par la radiothérapie qui amène une amélioration assez marquée, mais peu durable.

Depuis mars 1927, époque à laquelle on fait à la malade une série de rayons ultra-violets, la dyspnée augmente, elle persiste avec un degré variable jusqu'à son entrée à l'hôpital le 13 juin 1927.

Une radiographie pratiquée à Tenon montre une voussure latéro-aortique peu visible, une traînée rétro-cardiaque triangulaire visible sur la radio de profil et étalée sur trois espaces à partir du sixième espace.

La température, à son entrée, présente un caractère oscillant atteignant jusqu'à 39° le soir. Elle cède rapidement à trois injections de deux microgrammes de mésothorium répétées tous les deux jours.

L'examen général de la malade révèle la présence de quelques petits ganglions durs et indolents au niveau des aines. Elle ne peut préciser la date de leur apparition. L'un d'eux est prélevé pour biopsie.

A l'auscultation on note des râles de bronchite diffuse, il n'y a pas de souffle, pas de signe de localisation.

La recherche des bacilles de Koch dans les crachats est négative.

Enfin, deux numérations globulaires ont donné les résultats suivants :

	14 juin.	18 juin.
Globules rouges	4.490.000	4.275.000
Globules blancs	19.000	15.500
Polynucléaires neutrophiles	94	95
Grands mononucléaires	2	2
Moyens mononucléaires	1	1
Eosinophiles	1	2
Lymphocytes	1	1

Le traitement par le mésothorium est continué un mois à raison de une injection tous les deux jours. Il n'amène pas d'amélioration sensible sur la dyspnée qui, parfois, est telle que la malade doit avoir recours à l'héroïne. Notons que l'évatmine et l'extrait surrénal augmentèrent plutôt ces crises de dyspnée au lieu de les amender.

Du 6 au 27 juillet la malade subit, de plus, douze séances de radiothérapie sur les ganglions médiastinaux, dans le service du docteur Proust.

Notons enfin que, sur la constatation d'un Wassermann douteux, elle fut mise au traitement spécifique et reçut une série de douze injections intra-veineuses de cyanure de mercure du 2 au 26 juillet.

Devant le peu de résultats obtenus, la malade quitta le service, sur sa demande, le 29 juillet.

Nous avons pu avoir de ses nouvelles par la suite et nous savons qu'après un nouveau traitement radiothéra-

pique, appliqué en province, elle eut une amélioration considérable qui persistait encore six mois après.

Biopsie (ganglion inguinal).

La structure normale du ganglion persiste par endroits où l'on distingue nettement les cordons et les sinus, alors qu'en d'autres les follicules ont disparu. A leur place on trouve des étoiles de tissu fibro-conjonctif paraissant provenir des cordons.

On note la présence de quelques cellules de Sternberg et des éosinophiles particulièrement au niveau des sinus.

Il n'y a pas de leucocytes en karokinèse, peu de polynucléaires.

*
* *

Il s'agit incontestablement d'un syndrome granulomateux. Le caractère des lésions ganglionnaires le rapproche de la maladie de Hodgkin, mais nous ne saurions l'affirmer, étant donné que manquent dans la symptomatologie clinique l'éosinophilie et le prurit.

Au point de vue évolutif, l'action combinée du mésothorium et de la radiothérapie a amené la chute de la température et une amélioration considérable, au point qu'on peut se demander sous toutes réserves s'il ne s'agit pas d'une guérison.

OBSERVATION III

Kal..., Algérien, âgé de 34 ans, entre salle Lerain le 5 octobre 1927 parce que, depuis un mois, il ressent une

vive douleur dans l'hypocondre gauche, douleur s'accompagnant de perte progressive des forces et d'un amaigrissement de trois kilos.

Elle est survenue spontanément, de façon assez brutale, un matin, alors que, la veille, le malade était très bien portant.

C'est une sensation de barre commençant au niveau du creux épigastrique et s'étendant tout le long du rebord costal gauche. La douleur est permanente avec des paroxysmes survenant sans cause apparente. Elle irradie surtout au moment de ces paroxysmes dans la région interscapulo-vertébrale gauche.

Pendant une quinzaine de jours, les souffrances du malade ont augmenté progressivement jusqu'à atteindre une acuité telle qu'il ne pouvait rester que sur le dos et se tenait complètement immobile. A cette douleur se joignaient une constipation très marquée et un ballonnement considérable de l'abdomen qui firent penser à une affection chirurgicale et le malade entra à Tenon, dans le service du Docteur Riché. La douleur ne présente aucun rapport avec les repas, elle diminua progressivement après des applications de glace et sur la constatation d'une rate augmentée de volume on le passe à Lorain.

C'est la deuxième crise de ce genre que présente le malade, la première ayant eu lieu il y a huit mois et ayant duré un mois environ. Elle était à peu près identique ; les douleurs étaient toutefois moins vives, s'accompagnaient d'un état nauséeux plus marqué et surtout d'une coloration ictérique franche des téguments et des muqueuses qui persista quelques jours après la fin de

la crise. Le malade n'a pas remarqué à ce moment l'aspect de ses urines et de ses selles.

Entre ces deux crises, il fut bien portant, accusant cependant de temps à autre quelques douleurs passagères toujours localisées dans la même région, hypocondre ganche, mais qui cessaient rapidement et sans traitement.

Dans ses antécédents, on révèle plusieurs épisodes ictériques, cinq ou six depuis deux ans, caractérisés par la coloration de la peau et des muqueuses, la teinte acajou des urines et disparaissant spontanément en quatre ou cinq jours.

Aucune autre maladie, en particulier aucune affection coloniale ; ni paludisme, ni amibiase.

Il eut un bubon dans l'aine droite il y a huit ans.

Examen.

Ventre souple dans toute son étendue, sauf dans la région sous-costale gauche où la palpation est douloureuse et entraîne une légère contracture de défense.

A ce niveau, on sent très superficiellement une masse du volume d'un poing, arrondie, lisse, sans incisure, de consistance ferme et qui se continue sous le plastron costal. La palpation en est douloureuse.

Cette tumeur est mate à la percussion et sa matité remonte à trois ou quatre travers de doigt au-dessus du rebord costal. Elle est surtout étendue dans le sens vertical et présente le contact lombaire.

A ce niveau, l'auscultation permet d'entendre un souffle splénique très doux et des frottements de périsplénite.

Le foie est de volume normal, ne déborde pas les fausses côtes.

Les urines sont claires, ne renferment ni albumine, ni sels biliaires.

On trouve dans les plis de l'aine et les creux axillaires de petits ganglions du volume d'une noisette, mobiles, non douloureux.

Le cœur et les poumons sont normaux.

La tension artérielle est 12,7 1/2 au Pachon.

Les réflexes tendineux sont normaux et il n'y a pas de signe d'Argyl-Robertson.

Deux numérations globulaires ont donné des résultats sensiblement identiques.

	5 octobre.	8 octobre.
Globules rouges	3.995.000	4.250.000
Globules blancs	6.500	6.000
Polynucléaires neutrophiles	74	75
Grands mononucléraires	4	4
Moyens mononucléaires	6	5
Lymphocytes	9	10
Eosinophiles	7	6

Les temps de coagulation et de saignement sont normaux.

Enfin, une réaction de Wassermann dans le sang s'est montrée positive à plusieurs reprises.

Signalons enfin que l'hypothèse d'une mycose splénique fut envisagée ; la réaction de déviation du complément

à défaut de l'intradermo, qui fut négative, apportait un argument en faveur de ce diagnostic.

Un traitement arsénical fut institué et le malade reçut, du 13 octobre au 16 novembre, une dose totale de quatre grammes de novarsenobenzol sans résultat appréciable. Des injections intra-veineuses de naïodéine ne furent pas plus efficaces. Les douleurs persistant, il fut, sur sa demande, passé dans un service de chirurgie, réclamant avec insistance une splénectomie. L'opération eut lieu le 27 décembre, elle fut suivie de la mort du malade deux jours après.

Biopsie (ganglion de l'aine).

Au faible grossissement, le ganglion qui ne présente que des lésions minimes est tout de même en plein remaniement. On ne trouve pas de centres germinatifs et le tissu lymphoïde tend à apparaître sous une nappe uniforme. Les lésions de sclérose sont à peine ébauchées.

A un fort grossissement, la trame réticulée du ganglion est épaissie. On trouve de nombreux éosinophiles groupés parfois en petits amas de deux ou trois et quelques cellules de Sternberg.

Les sinus existent encore avec une paroi endothéliale et un épaississement marqué de leurs cloisons.

*
* *

Il s'agit en somme d'un syndrome spléno-adénique et éosinophilique sans prurit chez un malade syphilitique. Il est impossible d'affirmer la maladie de Hodgkin ; cependant, l'éosinophilie tissulaire est nette, la réaction microphagique aussi.

Diverses particularités ont été notées :

1° La constance de la positivité du Wassermann ;

2° L'existence d'une réaction de déviation à l'antigène mycosique ;

3° L'absence d'action du mésothorium, de l'iodure de sodium intraveineux et du traitement antisyphilitique ;

4° La splénectomie, qui fut impérativement réclamée par le malade s'est traduite par une mort rapide.

OBSERVATION IV

B..., âgé de 35 ans, entre salle Parrot, le 25 février 1928, pour amaigrissement progressif, adénopathies multiples et douleurs abdominales.

Le début clinique remonte à quelques mois à peine. C'est, en effet, en décembre 1927 que son état général s'est progressivement altéré en même temps qu'il remarquait une augmentation de volume des ganglions inguinaux gauches. Puis, les autres territoires ganglionnaires ont été rapidement atteints à leur tour. Depuis un mois environ, il éprouve de vives douleurs abdominales, surtout marquées au niveau de la fosse iliaque gauche, enfin il se plaint d'une constipation opiniâtre.

A son entrée, le malade frappe par sa pâleur, son aspect angoissé, il a une sensation de gêne intra-thoracique, mais n'est pas véritablement dyspnéique.

L'examen général révèle une adénopathie généralisée — inguinale, axillaire, cervicale, sous-maxillaire — formée

de ganglions du volume d'une petite amande, de consistance ferme et élastique, non adhérents à la peau et aux plans profonds. Ces ganglions sont soudés par une périadénite discrète.

La palpation de l'abdomen est douloureuse, particulièrement au niveau de la fosse iliaque gauche ; à ce niveau, on a l'impression d'une résistance profonde.

La rate est percutable ; le foie déborde de deux à trois travers de doigt le rebord costal, son bord inférieur accessible à la palpation est lisse et régulier.

L'auscultation du cœur et des poumons est négative.

La tension artérielle est basse, 9,5 au Vaquez.

Il n'y a pas de signes fonctionnels de compression médiastinale.

Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

La température est à 37 à son entrée.

Enfin, un Wassermann et un examen des crachats sont négatifs.

Le 27 février, une numération globulaire donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.710.000
Globules blancs	15.500
Hémoglobine	80 %
Polynucléaires neutrophiles.	68
Grands mononucléaires....	8
Moyens mononucléaires ...	13
Lymphocytes	9
Eoinophiles	2

Une radiographie du thorax, pratiquée le 28 février,

en position oblique, montre des ombres diffuses venant obscurcir le médiastin postérieur.

Enfin, un ganglion inguinal est prélevé pour biopsie le 1er mars.

Evolution.

Dès le 1er mars, la température prend une allure très irrégulière, s'élevant le soir jusqu'à 38°5. Vers le 15, la courbe devient encore plus désarticulée ; on note plusieurs crochets à 39°5.

Le 9 mars, apparaît un œdème mou, non douloureux, d'aspect cireux, des membres inférieurs, qui s'accentue les jours suivants, gagnant le scrotum, la verge où il réalise un véritable paraphymosis.

Deux nouvelles numérations globulaire sont pratiquées le 10 et le 13 mars.

	10 mars.	14 mars.
	—	—
Globules rouges	2.330.000	2.580.000
Globules blancs	25.000	19.000
Polynucléaires neutrophiles	80 %	78 %
Grands mononucléaires	12	14
Moyens mononucléaires	4	3
Lymphocytes	3	3
Eosinophiles	1	1

L'atteinte de l'état général s'accentue de plus en plus malgré le traitement institué. Du 3 au 22 mars, le malade reçoit en effet quatorze injections de mésothorium sans action appréciable.

Les jours suivants, il est soumis à la radiothérapie,

mais l'évolution rapide ne permit pas de lui administrer plus de trois séances.

Signalons que, dans la dernière semaine, l'attention fut attirée par une tuméfaction importante des régions parotidiennes, faisant penser à une atteinte des territoires lymphoïdes correspondants.

La mort survient dans un état de cachexie progressive le 28 mars.

Biopsie (ganglion inguinal).

A un faible grossissement, le ganglion est le siège d'une réaction scléreuse intense, à la fois péri et intra-ganglionnaire, lobulant le tissu lymphoïde.

A un plus fort grossissement, on trouve au niveau de ces bandes de sclérose des lésions artérielles assez accentuées, marquées par un épaississement de la tunique moyenne et externe avec saillie des noyaux de l'endothelium qui sont très colorés. La réaction fibreuse est faite d'un tissu conjonctif jeune. Dans le parenchyme lui-même on ne trouve plus de centres germinatifs et à côté de petites cellules rondes on observe une intense prolifération du tissu réticulé avec de nombreuses figures de mitose et de grandes cellules dont beaucoup contiennent deux ou trois noyaux.

Dans les coupes colorées au giemsa on trouve, par place, des éléments à granulations basophiles, d'autres éosinophiles irrégulièrement disséminés.

Au niveau du foie, apparaissent autour de certains espaces portes en plein lobule, des amas cellulaires isolés et, entre les travées, une grande abondance de petites cellules rondes.

A un fort grossissement, ces petites cellules se révèlent être des lymphocytes. Au niveau des nodules, on trouve deux ordres d'éléments, des lymphocytes d'une part, de grandes cellules d'autre part, qui ressemblent à celles des ganglions et dont la plupart sont multinuclées.

Au niveau de la rate, les corpuscules de Malpighi sont mal individualisés. On trouve des bandes de sclérose à leur intérieur ; l'artère centrale est épaissie et atteinte de lésions d'artérite. Dans ces corpuscules on remarque une prolifération intense du tissu réticulé avec des cellules multinuclées identiques à celles du ganglion et du foie, même réaction basophile et éosinophile.

Au niveau des cordons de Billroth, on trouve un épaississement notable des septa.

En somme, au niveau des organes lymphoïdes, réaction conjonctive avec hyperplasie du tissu réticulé et présence de cellules multinuclées. Par places, réaction eosinophile et basophile qui apparente ce cas à une granulomatose.

A noter un point particulier pour les lésions hépatiques qui, par l'abondance des lymphocytes, donnent l'impression d'un foie leucémique. La formule sanguine, qui est celle d'une polynucléose neutrophile, vient s'opposer à ce diagnostic. Toutefois, on peut concevoir, du point de vue anatomique, qu'il s'agit là d'une forme de transition entre la réaction granulomateuse et la réaction leucémique.

CONCLUSIONS

I. — Sous le nom de syndromes granulomateux malin, nous proposons d'envisager non pas exclusivement la maladie de Hodgkin, mais une série d'états voisins qui n'ont pas son allure clinique, anatomique et évolutive.

II. — Des quatre observations que nous avons pu recueillir, l'une correspond à une maladie de Hodgkin typique où ne manquait aucun des signes caractéristiques (observation I) ; les autres, au contraire, concernaient des syndromes granulomateux dont l'un s'est amélioré d'une façon considérable par la radiothérapie (observation II) ; un autre étant peut-être d'étiologie spécifique, mais où le traitement ne fit rien, où la splénectonie fut un désastre (observation III) ; un dernier enfin, présentant des lésions anatomiques particulières au niveau du foie, pouvant faire penser à une forme de transition entre la leucémie et la granulomatose (observation IV).

III. — Dans le cas de granulomatose fébrile, nous avons observé chez deux de nos malades les bons effets du mésothorium sur la courbe fébrile. Cinq injections de deux microgrammes dans l'observation I, trois dans l'observation II ont amené la chute de la température.

IV. — Pour si différents que soient ces cas, ils ont tout de même un point commun qui justifie la dénomination que nous proposons : l'examen histologique où ne manquent ni les grands macrophages, ni la réaction éosinophilique locale ; cependant nous n'accorderons à la cellule de Sternberg aucun caractère spécifique.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président*,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Ardoin. — La maladie de Hodgkin à début pharyngé chez l'enfant. (Gazette Médicale de Nantes, 1er février 1928.)

Aubertin et Destouches. — Un cas de lymphogranulomatose avec intégrité de la rate. (Société Médicale des Hôpitaux, 25 février 1927.)

Aubertin et Robert Lévy. — La maladie de Hodgkin. (Journal Médical Français, 25 février 1928.)

Backouse. — De la lymphadénie aleucémique. (Thèse de Paris, 1913.)

Barbier. — Lymphogranulomatose maligne abdomino-pelvienne. (Société Médicale des Hôpitaux, 10 mars 1927.)

Bécart. — Lymphogranulomatose localisée. (Société Médicale des Hôpitaux, 10 juin 1927.)

Béclère. — Note sur la participation du squelette aux localisations de la granulomatose maligne. (Société Médicale des Hôpitaux, 27 juin 1924.)

Bérard et Favre. — Forme localisée pseudo-sarcomateuse du granulome malin. (Lyon Chirurgical, 1914.)

Berger. — Lymphogranulome malin. (Annales d'Anatomie pathologique, 1924.)

Clément et Cayla. — Un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. (Société Médicale des Hôpitaux, 8 mars 1925.)

Colrat. — L'adénie éosinophilique prurigène. (Thèse de Lyon, 1921.)

Colrat. — Considérations cliniques et étiologiques sur l'adénie éosinophilique prurigène. (Journal de Médecine de Lyon, 5 août 1922.)

Crouzon, Bertrand et Lemaire. — Un cas de maladie de Hodgkin avec dégénérescence amyloïde du foie. (Société Médicale des Hôpitaux, 20 mars 1927.)

Denniel. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique de la lymphogranulomatose. (Thèse de Paris, 1924.)

Dufourt, Bernheim et Delore. — Lymphogranulome malin à forme typhoïde. (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1924.)

Favre. — Les manifestations pleuro-pulmonaires de l'adénie éosinophilique prurigène. (Société Médicale des Hôpitaux, 26 juillet 1918.)

Favre. — Contribution à l'étude du prurigo lymphadénique. (Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1919.)

Favre et Colrat. — L'adénie éosinophilique prurigène. Paris Médical, 1925.)

Gastinel, Reilly et Potez. — Comment il faut comprendre la maladie de Hodgkin. (Bulletin Médical, 1923.)

Génévrier et Lorrain. — Un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. (Société Médicale des Hôpitaux, 31 mars 1922.)

Gillet. — Traitement de la maladie de Hodgkin par la radiothérapie. (Thèse de Paris, 1924.)

Guggenheim. — De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoïétique. (Thèse de Paris, 1913.)

Harvier. — Pseudo fièvre ondulante et lymphadénie. (Paris Médical, 1919.)

Horia Sloboziano. — Le pancréas dans la maladie de Hodgkin. (Annales de Médecine, 1921.)

Hudelo, Cailliau, Mouzon, Oury. — Etude clinique et histologique sur cinq cas de lymphogranulomatose de Hodgkin. (Congrès de Strasbourg, 1923.)

Hufnagel. — Hypertrophie ganglionnaire de la syphilis tardive et maladie de Hodgkin. (Pratique Médicale Française, 1927.)

Hufnagel et Jonesco. — Syndrome de Hodgkin avec réaction méningée, lymphocytose, réaction de benjoin colloïdal positive, réaction de Wassermann particulièrement positive du liquide céphalo-rachidien. (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1926.)

Janselme et Marchal. — Commentaires sur un cas de maladie de Hodgkin à évolution aiguë. (Annales de Médecine, juillet 1926.)

Jacob. — Maladie de Hodgkin à localisations ganglionnaires et pulmonaires. (Société Médicale des Hôpitaux, 4 mai 1923.)

Kimpel. — Les localisations osseuses de la maladie de Hodgkin. (Thèse de Paris, 1927.)

Lachronique. — Maladie de Hodgkin. (Thèse de Lyon, 1912.)

Laignel-Lavastine et Coulaud. — Lymphogranulomatose, radiothérapie. Guérison. (Société Médicale des Hôpitaux, 31 mars 1922.)

Langeron. — Maladie de Hodgkin et syphilis. (Société Médicale des Hôpitaux, 2 décembre 1927.)

Laporte. — Un cas de maladie de Hodgkin à forme pseudo-addisonnienne. (Thèse de Paris, 1923.)

Laubry, Marchal et Liége. — Sur un cas de granulomatose maligne. (Revue de Médecine, 1927.)

Lévy, Jausion et Granclaude. — Maladie de Hodgkin atypique. Granulosarcomatose de Pappenheim. (Société Médicale des Hôpitaux, 10 juillet 1925.)

Louste, Thibaut et Vallière-Vialeix. — Sur un cas de maladie de Hodgkin ayant présenté au cours de son évolution des lésions osseuses. (Société Médicale des Hôpitaux, 23 mai 1924.)

Lorrain. — Maladie de Hodgkin. (Bulletin de la Société Anatomique, 1922.)

Lorrain et Rendu. — Un cas de maladie de Hodgkin avec suppuration ganglionnaire. (Société Anatomique, 1923.)

Loygue et Clarion. — Lymphadénie aleucémique à évolution aiguë. Granulome malin. (Société Médicale des Hôpitaux, 6 mars 1921.)

Lortat-Jacob, Legrain et Dreyfus. — Maladie de Hodgkin avec adénopathies volumineuses généralisées. (Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.

Lortat-Jacob et Schmith. — Traitement de la maladie de Hodgkin. (Paris-Médical, 1927.)

Ménétrier et Mme Bertrand-Fontaine. — Granulomatose maligne à début pleural. (Société Médicale des Hôpitaux, 18 janvier 1924.)

Mousseau. — La maladie de Hodgkin. Sternberg. A propos de six observations inédites. (Thèse de Paris, 1926.)

Nanta. — Les manifestations cutanées de la lymphadénie. (Thèse de Toulouse, 1912.)

Nathan. — La lymphogranulomatose d'après les travaux récents. (Presse Médicale, 1923.)

Prieur. — La maladie de Sternberg. (Thèse de Paris, 1924.)

Ribadeau-Dumas. — Sur un cas de maladie de Hodgkin à forme médiastinale. (Société Médicale des Hôpitaux, 13 mai 1921.)

Ricolfe. — Le lymphadénome ganglionnaire à type malin. (Concours Médical, 1922.)

Rieux. — La maladie de Hodgkin. (Paris Médical, 1913.)

Tapie et Lyon. — Lymphogranulomatose du médiastin. (Gazette des Hôpitaux, 1923.)

Titu Vasiliu et Ion Goïa. — La maladie de Hodgkin, son étiologie tuberculeuse. (Annales d'Anatomie Pathologique, 1927.)

Tixier. — La maladie de Hodgkin. (La Consultation, 1926.)

Vanverts. — Un cas de maladie de Hodgkin non tuberculeuse. (Echo Médical du Nord, 1926.)

Weill et Dufourt. — Contribution à l'étude de la lymphadénie tuberculeuse. (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 8 juin 1920.)

Weill, Bertoye et Bernheim. — Lymphadénie hérédo-syphilitique tardive. (Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 1923.)

Widal et Lesné. — Adénie avec éosinophilie. (Société Médicale des Hôpitaux, 13 juillet 1899.)

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Historique 11

Etude clinique 17

Formes cliniques 36

Discussion clinique 47

Discussion anatomique 49

Discussion étiologique 52

Conclusions relatives à la discussion étiologique 63

Observations 66

Conclusions 85

Bibliographie 87